

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968-69

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jacques ROUSSEL

Né le 22 Juillet 1938 à MÉRU (Oise)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1969

**ÉTUDE COMPARATIVE DE DEUX ANTIFIBRINOLYTIQUES l'E.A.C.A. et l'A.M.C.H.A.
au cours des interventions cardiaques
sous circulation extra-corporelle
(à propos de 110 cas)**

Président : M. Charles DUBOST, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968-69

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jacques ROUSSEL

Né le 22 Juillet 1938 à MÉRU (Oise)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1969

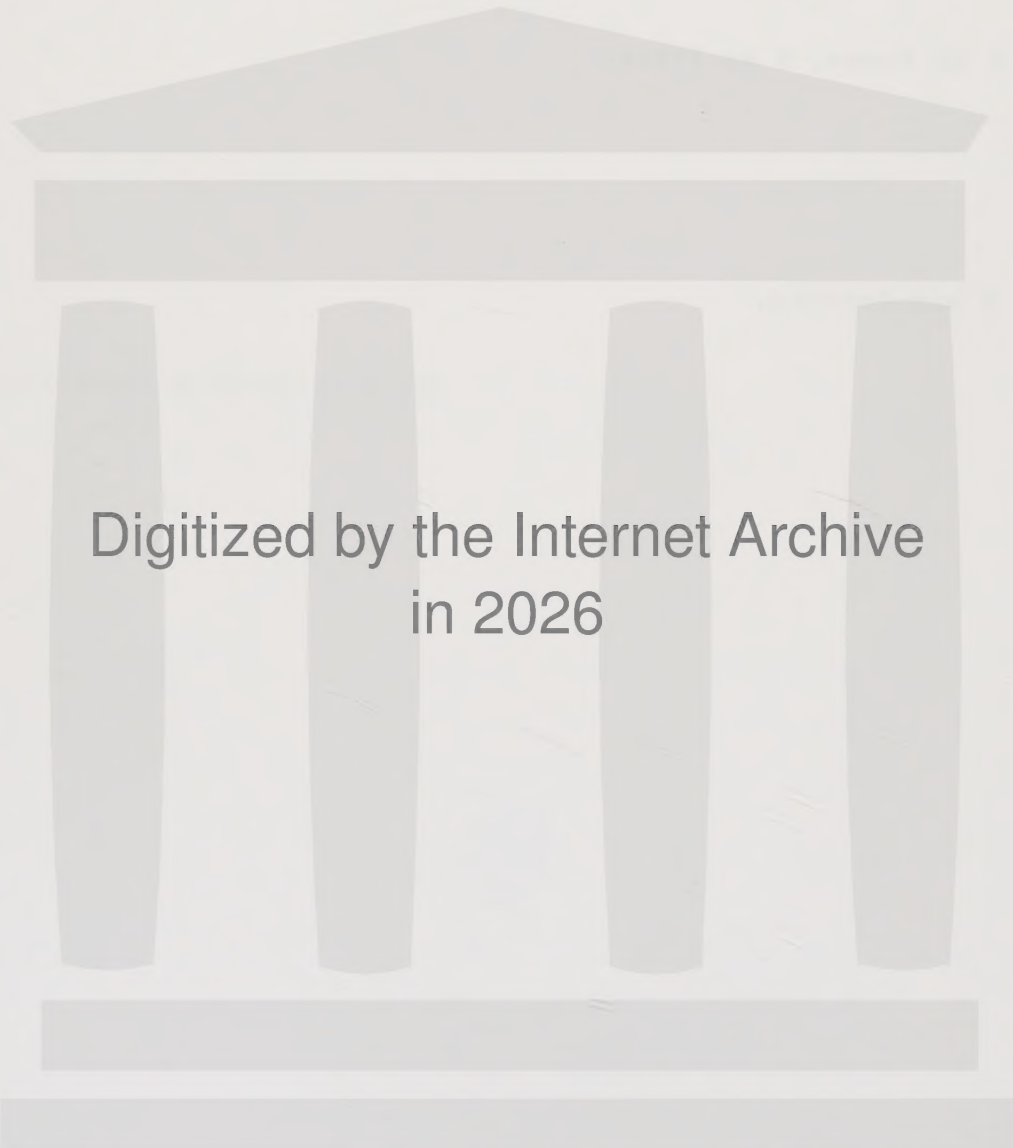
**ÉTUDE COMPARATIVE DE DEUX ANTIFIBRINOLYTIQUES l'E.A.C.A. et l'A.M.C.H.A.
au cours des interventions cardiaques
sous circulation extra-corporelle
(à propos de 110 cas)**

Président : M. Charles DUBOST, Professeur

A ma Femme, à ma Fille,

A mes Parents,

En témoignage d'affection.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552212_0009

A Monsieur le Professeur Ch. DUBOST

Professeur de Clinique Chirurgicale Cardio-Vasculaire

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider cette
thèse.

En témoignage de notre très
respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur B. JAULMES

Directeur de la Banque du sang de l'Hôpital Broussais

qui nous a accueilli dans son
Service et nous a inspiré le
sujet de cette thèse.

En témoignage de notre profonde
reconnaissance et de notre
attachement respectueux.

A Mademoiselle le Docteur E. TERRIER

Hémobiologiste des Hôpitaux de Paris.

qui nous a initié à l'Hémobiologie
et nous a guidé constamment dans
notre travail.

Qu'elle en soit très sincèrement
remerciée.

A Monsieur le Professeur J. GOSSET
A Monsieur le Professeur R. KOURILSKY
A Monsieur le Professeur P. MOLLARET
A Monsieur le Professeur J. MARIE
A Monsieur le Professeur B. KREIS
A Monsieur le Professeur M. LACOMME
A Monsieur le Professeur R. COUVELAIRE

En témoignage de notre gratitude
pour l'enseignement qu'ils nous
ont dispensé durant nos études.

A Monsieur le Docteur A. LACOURBE

Directeur de l'Hôpital de la Cité Universitaire

A Monsieur le Professeur Agrégé F. DUBOIS

et Monsieur le Docteur A. RACT

Chefs de Service

A Mademoiselle M.C. LAIGRE

Assistante

qui nous ont accueilli dans leurs
services et nous ont fait profiter
de leurs conseils et de leur
expérience.

Qu'ils trouvent ici le témoignage
de notre profonde gratitude.

I N T R O D U C T I O N

Les interventions cardiaques sous circulation extra-corporelle (C.E.C.) comportent encore un risque hémorragique non négligeable, malgré les progrès importants réalisés dans ce domaine. Il est habituel de constater dans les suites immédiates de ces interventions une baisse simultanée des principaux facteurs de coagulation et en particulier le fibrinogène, les facteurs du complexe prothrombinique, les plaquettes et le facteur anti-hémophilique A.

Le mécanisme de ces altérations n'est pas toujours entièrement élucidé. Les explications possibles font appel à une hypercoagulabilité par coagulation intra-vasculaire disséminée ou par altération des éléments figurés du sang et activation du facteur contact dans les appareils du circuit extra-corporel. Une activité fibrinolytique exagérée peut en résulter, qui vient aggraver la défibrination et la consommation des facteurs labiles. Dans d'autres cas, l'hyperplasminémie est primitive, liée à la libération d'activateurs du plasminogène à partir de certains tissus, en particulier les poumons.

Quel que soit le mécanisme exact de ces altérations, l'emploi d'inhibiteurs de la fibrinolyse paraît encore justifié puisqu'il permet de limiter l'activité fibrinolytique et de diminuer le saignement post-opératoire dans des proportions importantes (Samama et Coll.).

Ce travail a pour but d'étudier comparativement les effets thérapeutiques de deux inhibiteurs : l'acide epsilon-amino-caproïque (E.A.C.A.) et l'acide amino-méthyl-cyclohexane-carboxylique (A.M.C.H.A.). Ces deux inhibiteurs des activateurs du plasminogène (PLG) ont été administrés par voie intra-veineuse à un total de 110 opérés cardiaques sous C.E.C., juste avant la neutralisation de l'héparine résiduelle.

L'E.A.C.A. a été injecté à la dose de 1g/10 Kg de poids corporel aux malades de la série A et l'A.M.C.H.A. a été utilisé soit à la dose de 0,10g/10kg soit à la dose de 0,20g/10kg aux malades des séries B et C. L'action préventive et curative de ces deux inhibiteurs de fibrinolyse a fait l'objet d'une double étude biologique et clinique.

- 1ère P A R T I E -

HISTORIQUE DE LA FIBRINOLYSE

C'est le physiologiste français Dastre qui crée en 1893 le terme de fibrinolyse pour expliquer l'incoagulabilité sanguine. Cette incoagulabilité, rencontrée au cours de morts violentes, avait été signalée en 1769 par Morgani.

En 1906 Morawitz démontre qu'elle est liée à l'absence de fibrinogène. Tillet et Gardner démontrent en 1933 que la streptokinase présente la propriété d'activer la fibrinolyse.

Dès 1937 Mac Farlane montrait l'existence d'une activité hyperfibrinolytique chez presque tous les opérés.

En 1944 Christensen et Mac Leod découvrent les principaux facteurs du système fibrinolytique.

Mais ce n'est qu'en 1949 qu'est publié par Moloney et Coll. à Boston un état de défibrination obstétricale. Par la suite sera établie la responsabilité de la fibrinolyse dans les hémorragies rencontrées en obstétrique, dans les cirrhoses, dans la chirurgie pulmonaire, celle de l'hypertension portale et en chirurgie cardiaque avec C.E.C.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FIBRINOLYSE

La fibrinolyse est un ensemble de réactions enzymatiques qui aboutissent à la destruction de la fibrine constituant le caillot sanguin. Normalement elle se produit in vitro en 72 heures environ, mais dans certaines circonstances pathologiques, elle peut se manifester plus rapidement et parfois même rendre le sang incoagulable.

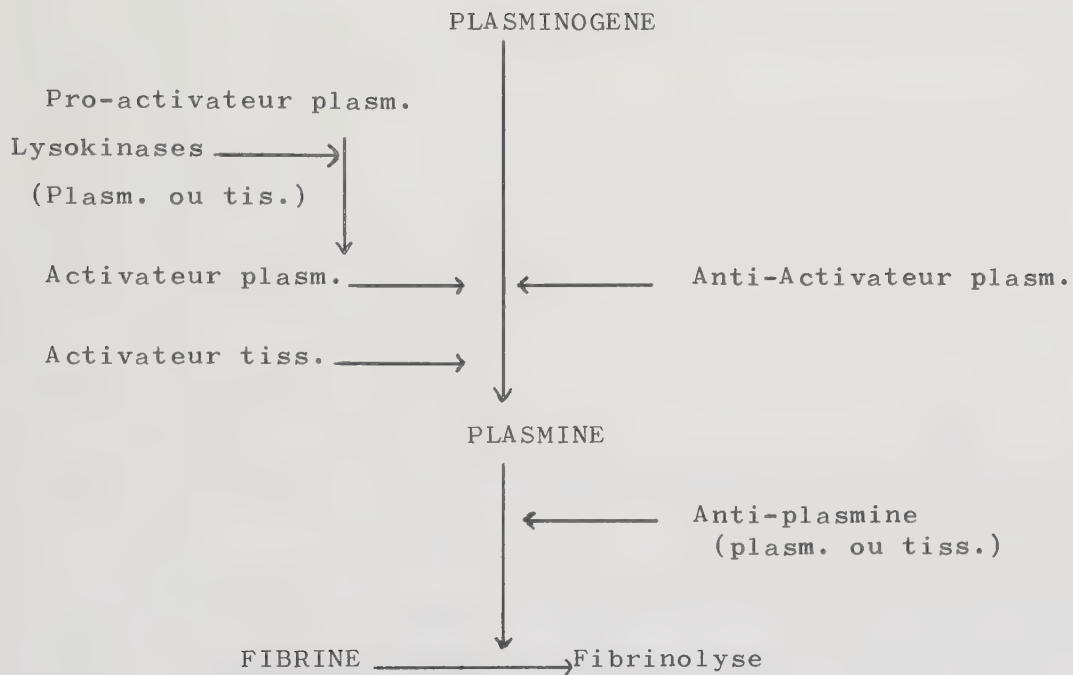
Comme les phénomènes de la coagulation, ceux de la fibrinolyse résultent, à l'état physiologique, d'un équilibre entre des processus d'activation et des processus d'inhibition.

La première phase de la fibrinolyse consiste en la conversion d'un précurseur d'enzyme inactif : le PLASMINOGENE en un enzyme actif : la PLASMINE capable de détruire le caillot de fibrine.

La transformation du plasminogène en plasmine se fait sous l'action d'ACTIVATEURS. Les uns n'existent dans le plasma que sous forme de pro-activateurs et ne deviennent actifs que grâce aux lysokinases plasmatiques ou tissulaires. Les autres agissent directement : ce sont des activateurs d'origine tissulaire encore appelés fibrinokinases. L'utérus, les poumons, la prostate en sont riches.

Un système inhibiteur limite l'action des activateurs du plasminogène. Il comprend d'une part des anti-activateurs plasmatiques, d'autre part des antiplasmines d'origine plasmatique et tissulaire.

La 2ème et dernière étape de la fibrinolyse consiste en la destruction de la fibrine par la plasmine. A l'état normal il n'existe pas d'activité fibrinolytique décelable dans le plasma, grâce au rôle des inhibiteurs et parce que la plasmine et les activateurs du plasminogène sont intimement liés aux réseaux de fibrine existante.

ActivateursInhibiteursSchéma de la fibrinolyse

La physiopathologie de la fibrinolyse en chirurgie
est extrêmement complexe. Des faits sont admis par tous :

- L'attribution de certains tissus riches en activateurs du plasminogène est responsable de la transformation rapide et massive du plasminogène en plasmine. Le système plasmine-antiplasmine est débordé et la plasmine libre attaque les caillots formés assurant l'hémostase chirurgicale.

- La plasmine détruit non seulement la fibrine, mais également le fibrinogène (fibrinogénolyse) et certains facteurs de la coagulation (pro-accélélerine, facteur anti-hémophilique A) aggravant les troubles de l'hémostase (Dubber 1965).

- Il existe un défaut d'enzymes inhibiteurs si le parenchyme hépatique est déficient.

- Il se produit au cours de la lyse du fibrinogène la libération d'une substance anti-coagulante de type anti-thrombine.

Mais l'attrition des tissus et l'anoxie libéreraient des thromboplastines à l'origine de petits caillots dans les vaisseaux : c'est la coagulation intra-vasculaire. Celle-ci induirait une fibrinolyse dépassant son but et entraînant une hémorragie. D'autre part, au cours des interventions avec circulation extra-corporelle, une activation du facteur contact et une destruction des plaquettes au niveau des surfaces étrangères induisent un début de coagulation malgré la présence d'héparine.

De tous ces phénomènes, il est très difficile de dire quels sont ceux qui sont prépondérants, mais on retrouve toujours la notion du rôle néfaste des activateurs du plasminogène.

En ce qui concerne la chirurgie cardio-vasculaire avec C.E.C., les hémorragies post-opératoires immédiates sont fréquentes. Les signes biologiques les plus importants sont :

- la baisse du fibrinogène,

- la baisse des plaquettes,

- l'allongement du temps de Quick,
- et la diminution du taux de l'accélérine.

Deux mécanismes sont invoqués :

- la coagulation intra-vasculaire disséminés au cours de la C.E.C.,
- la fibrinolyse, primitive ou réactionnelle.

En fait, ils sont tous deux associés puisqu'il existe déjà fréquemment une activité fibrinolytique importante avant le départ de la C.E.C.

Samama et Coll. (1968) rapportent, parmi 350 interventions à "coeur ouvert" consécutives, 8 observations associant un saignement anormal à la déplétion de certains facteurs de coagulation : baisse du fibrinogène, de l'amplitude maxima du T.E.G., des plaquettes, et allongement du temps de Quick. Il n'y a pas d'activité fibrinolytique anormale ni d'anti-thrombine circulante. Le siège de la coagulation est probablement le circuit extra-corporel et là aussi sans doute se trouvent les mécanismes activateurs de la coagulation anormale.

Par ailleurs, la pratique systématique du test de Von Kaulla a montré que la chirurgie cardiaque avec C.E.C. et hypothermie profonde se compliquait de fibrinolyse biologique dans la moitié des cas : sur 160 malades opérés au Centre de Chirurgie Cardio-Vasculaire de l'Hôpital Broussais, Terrier et Coll. (1963) ont trouvé une fibrinolyse modérée dans 30% des cas, subaiguë dans 21% des cas, aiguë dans 9% des cas. La fibrinolyse se manifeste surtout dans les minutes qui suivent l'arrêt de la C.E.C.

PREVENTION ET TRAITEMENT DES FIBRINOLYSES

Les inhibiteurs d'enzymes sont des agents d'une rare efficacité et d'une remarquable tolérance. Ils sont de deux types : ceux qui inhibent l'enzyme formé -la plasmine- et ceux qui empêchent l'activation du plasminogène (PLG) en plasmine.

L'inhibiteur de Frey*; d'origine parotidienne, et l'inhibiteur de Kunitz**, d'origine pancréatique, sont des polypeptides dont la propriété essentielle est d'inactiver la plasmine. Ils freinent accessoirement les phénomènes d'activation de la fibrinolyse. Ce sont des médicaments d'urgence qui permettent de neutraliser immédiatement une quantité de plasmine anormalement élevée, mais leur action est brève. On les administre par voie intraveineuse à des doses importantes (1 million d'unités pour 10 kg de poids corporel pour l'inhibiteur de Kunitz), qui peuvent être répétées si besoin.

L'Acide epsilon-amino-caproïque*** (E.A.C.A.) répond à la formule suivante :

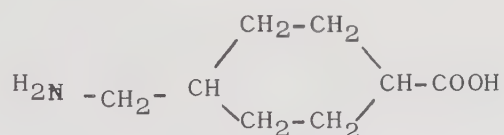


C'est un inhibiteur chimique qui s'oppose principalement à l'activation du plasminogène. A un moindre degré il inhibe la plasmine. S'il est utile dans les fibrinolyse aiguës, en limitant la libération de la plasmine, il est surtout le médicament des fibrinolyse modérées et latentes. Son emploi préventif pré et per-opératoire a donné d'excellents résultats, en chirurgie cardiaque notamment, supprimant dans tous les cas l'hyperactivité fibrinolytique pendant et après l'intervention.

* Zymofren (Lab. Spécia)
 ** Iniprol (Lab. Choay)
 *** Hémocaprol (Lab. Choay)

Les doses auxquelles il est utilisé varient avec le but recherché et la voie d'administration : 1g/10kg de poids corporel pour la voie intra-veineuse en une fois, et jusqu'à 20 g par jour pour la voie buccale dans les formes chroniques (Nicol, Fletcher, 1962). Sauf en cas d'urgence, son emploi per os semble préférable du fait de son élimination assez rapide par les urines. Bien toléré par l'organisme d'une façon habituelle, il doit toutefois être évité en cas d'atteinte rénale ; d'autre part, per os il est parfois nécessaire d'atteindre des doses élevées qui peuvent provoquer nausées, diarrhées, symptômes orthostatiques (Anderson, 1964).

L'Acide amino-méthyl-cyclohexane-carboxylique* (A.M.C.H.A.) est comme le précédent un produit synthétique obtenu par hydrogénation de l'acide amino-méthyl-benzoïque (Dubber, 1964). Sa formule est la suivante :



C'est également un anti-activateur du plasminogène dont les indications seraient les mêmes que pour l'E.A.C.A. Synthétisé au Japon par Okamoto et Coll. il serait dénué de toute toxicité. Selon Melander (1964) il serait considérablement moins toxique que les quantités habituelles d'E.A.C.A. per os. Il est actif à des doses plus faibles qui restent à déterminer. Selon les auteurs, son activité est de 6 à 30 fois celle de l'E.A.C.A. (Dubber, 1964 : 10 fois plus actif ; Anderson, 1965 : 6 à 8 fois plus actif).

C'est l'isomère actif que nous nous proposons d'étudier comparativement à l'E.A.C.A. dans son action préventive des fibrinolyse. L'étude in vitro de l'action inhibitrice de l'A.M.C.H.A. dans un système contenant streptokinase ou urokinase a été faite par de nombreux auteurs (Okamoto 1964, Dubber 1965, Melander 1965, Fisher 1966, Maki 1966...).

* Frénolyse (Lab. Spécia)

C'est donc uniquement l'étude in vivo qui a fait l'objet de ce travail.

Mais l'emploi de plus en plus fréquent de ces produits n'a pas pour autant fait disparaître le traitement substitutif qui, en cas de protéolyse ou d'hémorragies abondantes a gardé toute sa valeur. Il comprend les transfusions de sang frais, les perfusions de fibrinogène, et éventuellement l'injection de fractions coagulantes comme le P.P.S.B. pour corriger le déficit de certains facteurs de la coagulation qui accompagne souvent les fibrinolyse.

- 2ème P A R T I E -

MATERIEL ET METHODES

I.- MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

Notre étude comparative porte sur 110 malades atteints de cardiopathies, opérés sous circulation extra-corporelle (C.E.C.), répartis en 3 séries qui ont reçu chacune, d'une manière systématique, l'un des deux anti-fibrinolytiques, E.A.C.A. ou A.M.C.H.A.

- La série A, comporte 37 sujets qui ont reçu 1 g d'E.A.C.A. pour 10 kg de poids corporel,
- La série B, comporte 31 sujets qui ont reçu 0,10g d'A.M.C.H.A pour 10 kg de poids corporel,
- La série C, comporte 42 sujets qui ont reçu 0,20 g d'A.M.C.H.A pour 10 kg de poids corporel.

Dans les 3 séries, le produit a été injecté par voie intra-veineuse à la seringue, immédiatement à l'arrêt de la perfusion extra-corporelle. Cependant, dans quelques cas il l'a été en 2 fois : la moitié de la dose au début de la thoracotomie, le reste à la fin de la C.E.C. :

- 2 cas dans la série B
- 5 cas dans la série C

II.- APPAREILLAGE DE PERFUSION EXTRA-CORPORELLE

Trois types d'oxygénateurs ont été employés indifféremment dans les 3 séries. Les sacs plastiques Rygg et Bentley ont été réservés aux C.E.C. de courte durée (inférieure à 60 minutes), en raison de leur faible contenance et du système d'oxygénation par bullage plus traumatisant pour les éléments figurés du sang. L'oxygénateur Kay Cross à disque permet une meilleure oxygénation du sang (par étalement) et possède une masse sanguine de réserve supérieure.

Le remplissage des circuits a été assuré par du sang hépariné frais (20 mg d'héparinate de Calcium* par flacon de 400 ml), prélevé le matin même de l'intervention : 6 à 8 flacons de 400 ml sont nécessaires au remplissage du Kay Cross, 2 à 3 flacons de 400 ml sont suffisants pour les sacs plastiques, complétés au besoin par du sang de 24 à 72 heures, recueilli sur ACD et "reconverti" par addition d'héparine (20 mg pour 400 ml) et de calcium (200 mg sous forme de gluconate) au moment de l'emploi.

Un à deux flacons de Rhéamacrodex** sont ajoutés au sang (environ 10 à 15 ml par kg de poids corporel), ainsi qu'une quantité variable de T.H.A.M. de façon à obtenir un état acido-basique sensiblement voisin de la normale.

Avant la pose des canules de perfusion, le malade reçoit, par voie intra-veineuse ou intra-cardiaque une dose d'héparine* égale à 3 mg par Kg de poids corporel (dose initiale). Au cours de la perfusion une 1/2 dose supplémentaire d'héparine est injectée toutes les 30 minutes.

La neutralisation de l'héparine résiduelle après la fin de la C.E.C. est effectuée par la perfusion lente d'une quantité variable de sulfate de protamine*** (diluée dans 50 à 100 ml de sérum glucosé isotonique) en fonction de la durée de la C.E.C. Pour les C.E.C. dont la durée ne dépasse pas 60 minutes, la quantité de protamine est égale à 1 fois 1/2 la dose totale d'héparine injectée au malade, sans tenir compte de l'héparine apportée par les flacons de sang. Au-delà d'une heure de perfusion, on ne neutralise pas la moitié ou la totalité de la dose initiale injectée avant le départ de la C.E.C. On estime en effet que 50 % environ de l'héparine injectée plus d'une heure auparavant a été métabolisée (Weiss, 1966).

* Calciparine pour injection intra-veineuse (Lab. Choay)

** Rhéomacrodex, soluté glucosé ou salé (Lab. Egic)

*** Sulfate de protamine (Lab. Choay)

III.- SURVEILLANCE PER ET POST-OPERATOIRE

L'investigation comparative destinée à préciser l'action de l'A.M.C.H.A. et de l'E.A.C.A. a comporté à la fois une étude biologique et une étude clinique.

A) L'étude biologique a groupé un ensemble de tests de coagulation et des tests de lyse effectués à plusieurs reprises en pré, per et post-opératoire.

Le bilan pré-opératoire, effectué 2 à 8 jours avant l'intervention, comprenait des tests globaux de coagulation (thromboélastogramme selon la technique de Hartert, temps de coagulation, temps de Howell), un dosage du complexe prothrombinique, un dosage du fibrinogène, des tests de lyse (temps de lyse des Euglobulines plasmatiques et temps de lyse du caillot sanguin), enfin des tests plaquettaires (rétraction du caillot sanguin, consommation de prothrombine et temps de saignement, numération des plaquettes en cas d'anomalie de ces examens).

Les anomalies ainsi dépistées ont permis d'établir un traitement pré-opératoire chaque fois qu'il s'est avéré nécessaire.

Les bilans per-opératoires, outre les tests de lyse en fin de C.E.C. ont été effectués d'une part 10 à 15 minutes après neutralisation de l'héparine circulante par la protamine, d'autre part 1h 30 à 2 heures plus tard.

Le 1er examen a pour but de vérifier la bonne neutralisation de l'héparine, de dépister un déficit majeur en un facteur de la coagulation et de mettre en évidence une activité fibrinolytique exagérée, fréquente au moment où disparaît l'action de l'héparine. Il comprend un temps de coagulation, un temps de thrombine, un dosage du complexe prothrombinique et de ses facteurs, un dosage du fibrinogène et des tests de lyse du caillot des Euglobulines et du caillot sanguin, enfin une numération des plaquettes.

Le 2ème prélèvement a pour but de vérifier la normalisation des tests de coagulation. Il comprend les mêmes examens, à l'exception du dosage du fibrinogène.

a) Tests de coagulabilité globale

Le temps de coagulation du sang total a été effectué selon la méthode de Lee et White à 37°C.

Le temps de recalcification plasmatique (temps de Howell) a été effectué sur plasma riche en plaquettes prélevé sur citrate à 3,8 %.

Le thromboélastogramme a été réalisé sur plasma riche en plaquettes, prélevé sur citrate à 3,8 % dans la proportion de 20 % de citrate pour 4 ml de sang en verrerie siliconée. La technique suivie a été celle préconisée par Hartert.

b) Le dosage de la prothrombine globale a été effectué par mesure du temps de Quick, à l'aide d'une thromboplastine calcique*, sur plasma citraté. Pour le dosage des différents facteurs prothrombiniques, on a utilisé des réactifs lyophilisés **, reconstitués au moment de l'emploi. La courbe d'étalonnage a été établie à chaque fois à partir d'un mélange de 3 à 4 plasmas normaux. Le facteur Stuart a été dosé conjointement au facteur VII.

c) Les tests de dépistage de la fibrinolyse ont comporté l'étude de la redissolution du caillot sanguin total à 37°C et celle du temps de lyse des Euglobulines plasmatiques. En l'absence d'activité fibrinolytique anormale, le caillot sanguin ne se redissout pas en moins de 72 heures. En cas de fibrinolyse pathologique, la lyse se produit en quelques heures, voir en quelques minutes. Dans les cas extrêmes, l'incoagulabilité sanguine est totale par disparition des facteurs de coagulation et libération de produits de dégradation du fibrinogène à activité anti-thrombinique.

Le caillot des Euglobulines plasmatiques a été obtenu en suivant la technique de Von Kaulla : très schématiquement, on précipite

* Simplastine des Laboratoires Warner-Chilcott

** Réactifs Stago

les Euglobulines (fibrinogène, plasminogène et activateurs) par dilution du plasma en eau distillée et acidification par un acide faible, gaz carbonique ou acide acétique. Les inhibiteurs sont éliminés après centrifugation par décantation du surnageant. Le précipité est redissout après neutralisation par une solution tampon et la coagulation est obtenue par l'addition de thrombine*. Ce test permet d'apprécier rapidement le potentiel fibrinolytique du malade sans tenir compte du taux des inhibiteurs. Il s'ensuit qu'il n'y a pas toujours un parallélisme absolu entre les résultats de ce test d'une part, la lyse du caillot du sang total et l'importance des hémorragies d'autre part. Cependant la lyse des caillots des Euglobulines en un temps inférieur à 30 minutes constitue un signe d'alarme qui impose une thérapeutique anti-fibrinolytique sans attendre l'apparition éventuelle d'hémorragies.

Après l'administration d'inhibiteur alors même que le caillot sanguin ne se redissout plus, le test de Von Kaulla reste perturbé du fait de l'élimination de l'inhibiteur avec le surnageant.

d) Les tests plaquettaires

La rétraction du caillot a été appréciée après séjour à 37°C du sang prélevé dans des tubes en verre ordinaire, préalablement rincés au sérum physiologique.

La consommation de prothrombine a été mesurée par la technique en un temps de Quick et Favre-Gilly, modifiée par Samama.

Les plaquettes ont été numérees sur le sang veineux selon la technique classique de Piette à la procaine, à l'aide d'un microscope à contraste de phase.

e) La détermination du taux de fibrinogène a été faite par la méthode pondérale de Leroux et Coll.

f) Le temps de thrombine plasmatique a été effectué avec une solution de thrombine diluée de telle sorte qu'un plasma témoin donne un temps de coagulation de 20 à 30 secondes. Il est allongé par la présence

* Thrombase Roussel

d'une anti-thrombine (héparine résiduelle post C.E.C., héparine thérapeutique ou anti-coagulant circulant pathologique à action anti-thrombinique) ou par un déficit important en fibrinogène (fibrinémie inférieure à 1g/litre de plasma).

B) L'étude clinique a porté sur 4 points particuliers :

- appréciation du saignement immédiat en salle d'opération, avant la pose des drains. Il s'agit d'une appréciation assez subjective, après l'arrêt de la C.E.C. c'est-à-dire pendant la fermeture du thorax. Il nous a paru plus objectif de nous fier aux thérapeutiques en présence de difficultés d'hémostase.
- mesure précise des pertes sanguines post-opératoires pendant les 24 premières heures par l'intermédiaire des drains péricardique et pleural. Ces pertes sanguines ont été rapportées à la surface corporelle dans un but comparatif.
- la surveillance d'une éventuelle thrombose dans les suites post-opératoires des premières 24 heures.
- tolérance clinique, en particulier chute tensionnelle au moment de l'injection de l'inhibiteur.

- 3ème P A R T I E -

RESULTATS

Pour l'interprétation des résultats, il faut tenir compte de différentes données : type de cardiopathie, âge des sujets, durée de la C.E.C., appareillage utilisé.

1°) Les cardiopathies constituent 2 groupes : cardiopathies congénitales et acquises. Leur répartition dans chaque série est sensiblement équivalente.

CARDIOPATHIES CONGENITALES

- CIA	18
(dont 4 avec stén. pulm.)	
- CIA + RVPA	4
- CIV	6
- CIV + HTP	5
- CIA + CIV	1
- Trilogie de Fallot	3
- Tétralogie de Fallot	16
- Sténose aortique	3
- Divers	7
(1 stén. Pulm. + canal art.	
1 coeur triatrial	
2 canal atrio-ventr.	
1 mal. d'Ebstein	
1 VD à double issue + CIV +	
stén. pulm. infud.	
1 CAV avec VCSG)	
TOTAL	63

CARDIOPATHIES ACQUISES

- IM	8
- MM	5
- RA	9
- IA	2
- MA	2
- IT	1
- MM + MA	4
- MM + MT	6
- Triple valvulite	2
- CIV post-infarctus	3
- Divers	5

(1 rupture d'anévr. du sinus de V.

1 dissection d'anévr. de l'aorte

asc.

1 remplacement de valve aort.

2 embolies pulm.)

TOTAL 47

2°) La moyenne d'âge des opérés est inférieure dans la série A car le nombre d'enfants de moins de 15 ans est plus grand que dans les 2 autres séries.

. Série A : 24 ans

. Série B : 36 ans

. Série C : 29 ans

3°) La durée moyenne de la perfusion extra-corporelle est pratiquement équivalente dans les 3 séries.

. Série A : 67 minutes

. Série B : 77 minutes

. Série C : 66 minutes

4°) Le type d'appareil utilisé pour la C.E.C. est légèrement différent dans les 3 séries ; le sac plastique Bentley n'a été qu'exceptionnellement employé (3 cas au total).

	Série A	Série B	Série C
Kay Cross	24	24	31
Rygg	13	6	9

Si le nombre de Kay-Cross est à peu près identique dans chaque série, par contre le sac plastique Rygg a été plus souvent employé dans la série A.

A) Résultats biologiques

L'activité préventive et curative des 2 inhibiteurs a été appréciée par comparaison des moyennes des différents tests de coagulabilité effectués avant et après la C.E.C. dans chaque série d'opérés.

a) Tests de fibrinolyse :

En pré-opératoire, il n'y a aucune redissolution anormale du caillot sanguin. Par contre, le caillot obtenu à partir du sang de la pompe en fin de C.E.C. (on ajoute à ce sang hépariné de la protamine et de la thrombase) se redissout dans un délai inférieur à 24 heures (5 à 15h.) dans 16 cas sur 56 prélèvements effectués. Cette lyse accélérée a toujours été associée à une lyse anormalement rapide du caillot des Euglobulines plasmatiques (en un temps inférieur à 45 minutes).

Après l'administration d'inhibiteur de la fibrinolyse -E.A.C.A ou A.M.C.H.A. aux deux doses- la lyse anormale du caillot sanguin ne se produit plus, alors même que le temps de lyse des Euglobulines reste perturbé. Cette dissociation entre les résultats des 2 tests s'explique par le mode de réalisation du test de Von Kaulla : l'inhibiteur est en effet éliminé avec le surnageant. La disparition de la lyse du caillot sanguin témoigne de l'efficacité de la drogue, alors que le test de Von Kaulla reflète le potentiel fibrinolytique virtuel du sujet qui n'aurait pas reçu d'inhibiteur.

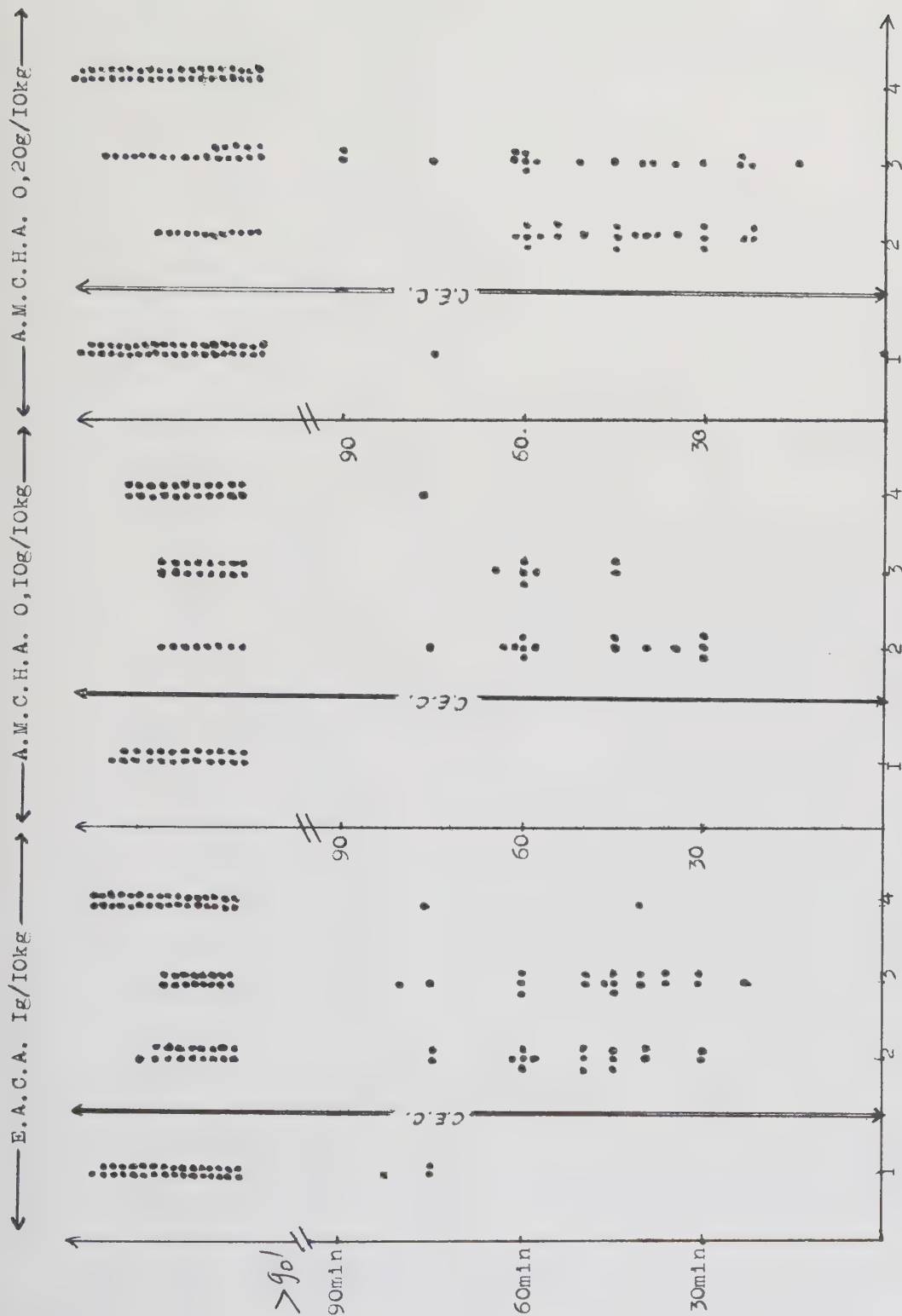


TABLEAU I - Temps de lyse des Euglobulines des 3 séries

Prélèvements : I=Pré-op., II=en fin de C.E.C.

3=10 min. après protamine

4=1h 30 plus tard.

Les résultats des tests de Von Kaulla en pré, per et post-opératoires sont rapportés dans le tableau I. Il existe dans un très petit nombre de cas une activité fibrinolytique pré-opératoire : lyse du caillot des Euglobulines en moins de 90 minutes dans 4 cas :

- 3 cas dans la série A
 - . un enfant de 6 ans (CIA)
 - . un enfant de 9 ans (CIA + RVPA)
 - . un enfant de 15 ans (sténose pulmonaire)
- 1 cas dans la série C
 - . un adolescent de 17 ans (tétralogie de Fallot cyanogène)

Les suites opératoires ont été satisfaisantes malgré cette tendance lytique avant l'intervention, à l'exception du sujet atteint de tétralogie de Fallot chez lequel il a été nécessaire d'injecter 4 millions d'unités d'inhibiteur de Kunitz en présence d'une hémorragie anormale au moment de la fermeture du thorax.

En fin de C.E.C., il est habituel de retrouver une activité fibrinolytique exagérée, à peu identique dans les 3 séries.

15 minutes après protaminisation cette activité fibrinolytique reste importante.

1h 30 plus tard, elle a complètement disparu, à l'exception de 3 cas :

- dans la série A :
 - . un enfant de 8 ans opéré d'une CIA + CIV mais qui n'a toutefois pas reçu d'inhibiteur, les saignements n'étant pas importants.

- . un enfant de 10 ans, opéré d'une CIA, pour qui les suites opératoires ont également été bonnes,

- dans la série B : il s'agit d'un enfant de 10 ans ayant une CIV avec HTP : les suites opératoires ont été simples.

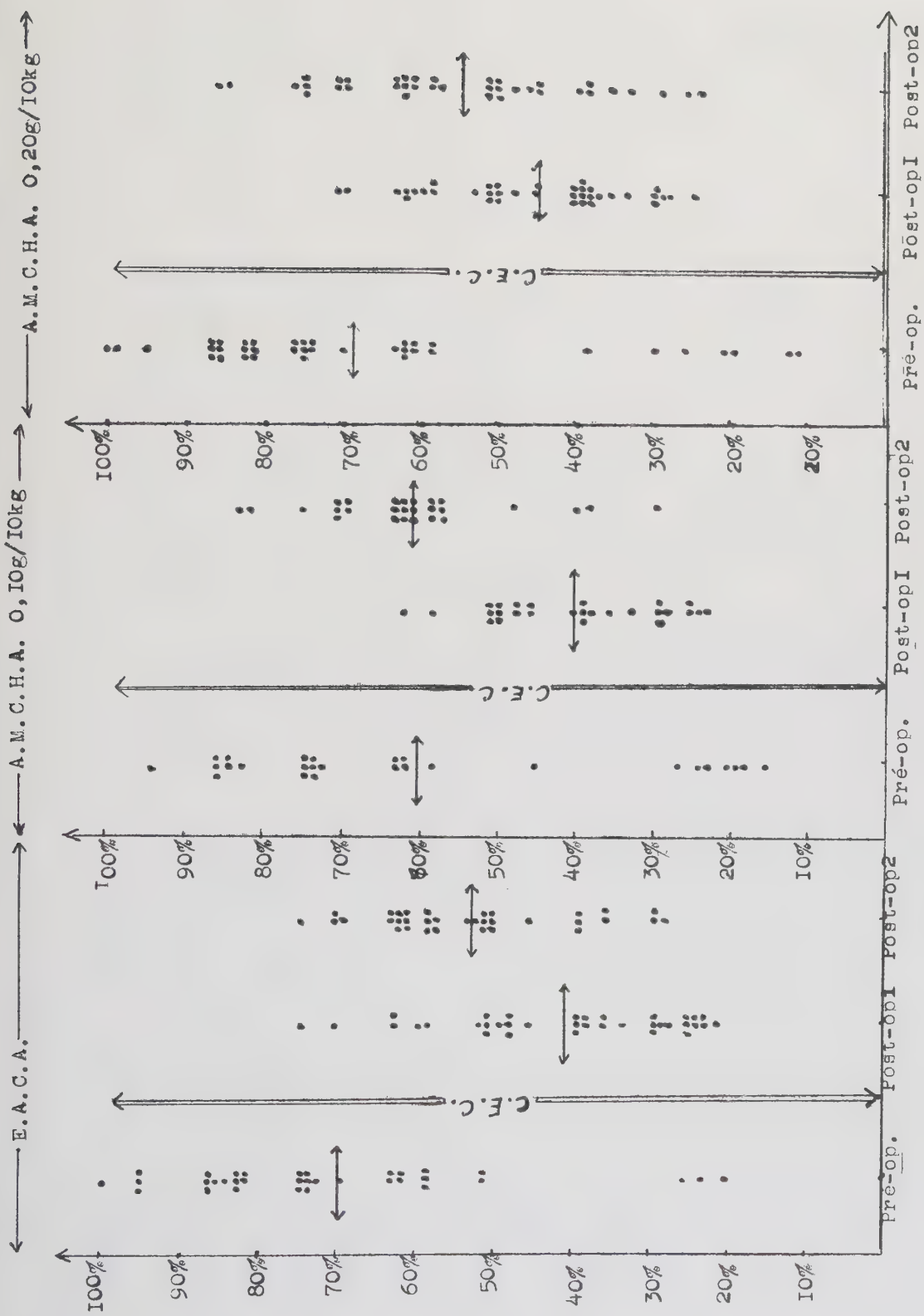


TABLEAU II - Taux de Prothrombine globale des 3 séries

b) Dosage des principaux facteurs de la coagulation

Le tableau II montre les résultats des taux de prothrombine globale dans les trois séries. Un petit nombre d'opérés a un taux inférieur à 40 % quelques jours avant l'intervention :

- . 3 dans la série A
- . 7 dans la série B
- . 7 dans la série C

15 d'entre eux étaient soumis à un traitement anti-coagulant. 2 avaient un taux spontanément bas : il s'agit dans un cas d'une tétralogie de Fallot et dans l'autre cas d'une CIV + HTP.

L'arrêt du traitement 48 heures avant l'intervention a toujours permis d'opérer des sujets possédant un taux supérieur à 50 %.

Par ailleurs, la moyenne du taux de prothrombine globale des 3 séries est à peu près identique dans la période pré-opératoire (respectivement 70%, 60% et 68%).

10 minutes après protamine, le taux de prothrombine chute dans les 3 séries à un chiffre moyen sensiblement équivalent (respectivement 41 % ; 41% et 45%) pour remonter aux environs de 55 à 60 %, 1h 30 à 2 heures plus tard. (respectivement 54%, 62% et 55%).

Le dosage des facteurs du complexe prothrombinique montre que le facteur le plus abaissé dans la période post C.E.C. immédiate est le complexe proconvertine-Stuart dont la remontée, est lente dans les heures qui suivent. Aucune différence vraiment nette n'apparaît entre les 3 séries (voir tableau III).

Le dosage du fibrinogène en pré-opératoire montre dans 2 cas une fibrinémie aux environs de 1g/litre : il s'agissait dans les deux cas de tétralogie de Fallot avec polyglobulie importante.

Par contre les valeurs moyennes sont identiques dans les 3 séries en pré et en post-opératoire, les légères différences ne paraissent pas avoir de signification (Tableau IV).

	E.A.C.A. (1g/10 kg)		A.M.C.H.A. (0, 10g/10kg)		A.M.C.H.A. (0, 20g/10kg)	
	10 min. après protamine	1h30 à 2h après C.E.C.	10 min. après protamine	1h30 à 2h après C.E.C.	10 min. après protamine	1h30 à 2h après C.E.C.
Proaccélérine	44%	51,5 %	48 %	59 %	41 %	48 %
Proconvertine + fact. Stuart	32,5 %	35 %	35 %	48,5%	35 %	43 %
Prothrombine vraie	46%	50 %	41,5%	54 %	51 %	60,5 %
Plaquettes	121.000/mm3		123.600/mm3		119.400/mm3	
Saignement des 18 1ères heures	292 ml/m2		283 ml/m2		262 ml/m2	

Moyennes dans les 3 séries :
des facteurs du complexe prothrombinique,
des plaquettes et du saignement post-opératoire.

TABLEAU III

Il en est de même du nombre peu différent des plaquettes après C.E.C. au moment du premier prélèvement (tableau III).

B) Résultats cliniques

a) La tolérance de l'E.A.C.A. et de l'A.M.C.H.A a été excellente dans tous les cas : il n'a été observé aucune chute tensionnelle ni aucun accident de type allergique dans les trois séries d'opérés.

b) Les saignements per-opératoires, immédiatement après la protaminisation n'ont pu être appréciés que d'une façon subjective et il peut paraître plus juste de se fier aux thérapeutiques prescrites en présence des difficultés d'hémostase.

	Série A	Série B	Série C
Inhib. de Kunitz	2 fois	3 fois	2 fois
P.P.S.B.		4 fois	
Fibrinogène		1 fois	

c) Les hémorragies post-opératoires après la fermeture du thorax paraissent également très légèrement inférieures, de façon peu significative semble-t-il, dans la série A.M.C.H.A. à 0,20g/10kg (voir tableau III).

Il importe de détailler ces observations :

- 13 sujets dans les 3 séries d'opérés ont présenté des hémorragies dépassant 500 ml/m² dont 4 enfants de moins de 15 ans.

. 6 dans la série A dont 3 Fallot avec un taux de fibrinogène très abaissé (inf. à 1,50 g/l) et un taux de prothrombine = 30 %. Pas de fibrinolyse décelée ni avant ni après l'injection des inhibiteurs, mais il existait une hémolyse avec urines rosées dans les 3 cas (200 mg d'hémoglobine par litre de plasma dans un cas). Pour 2 autres cas (CIV et sténose aortique) seul le taux de prothrombine

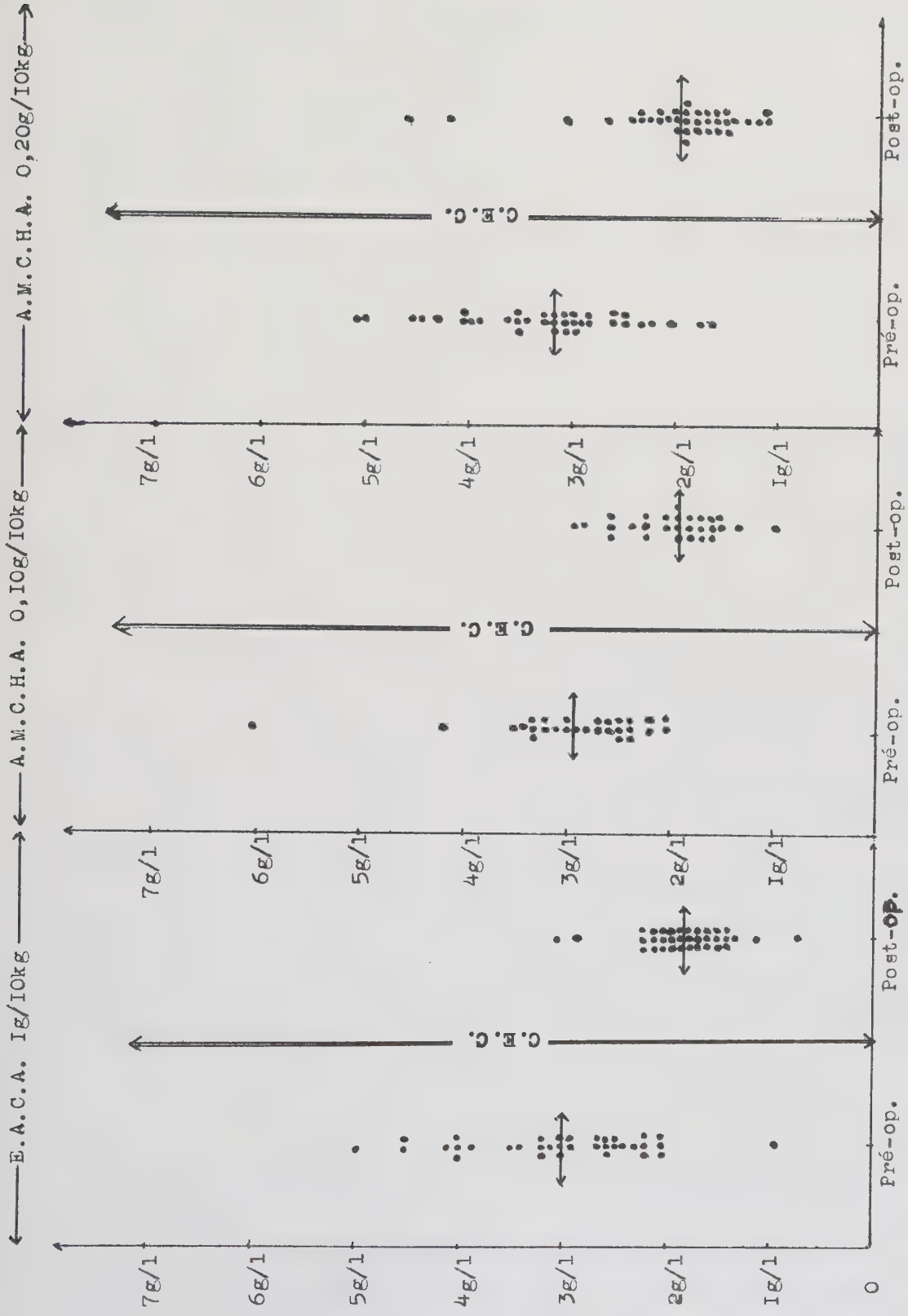


TABLEAU IV - Taux de Fibrinogène des 3 séries

est inférieur à 30 %. Pour le dernier cas (sténose mitrale) il n'est relevé aucune anomalie biologique.

. 3 cas dans la série B (2 Fallot et une sténose aortique) avec fibrinogène et prothrombine abaissés : 1,10 g/l et 30 %. Dans le 1er cas, il existait une fibrinolyse avec test de Von Kaulla à 25 minutes avant l'injection d'inhibiteur ; l'aggravation de la fibrinolyse n'a pas été empêchée par l'A.M.C.H.A. (la lyse des Euglobulines après protamine a eu lieu en 15 minutes). Les hémorragies se sont arrêtées après injection d'inhibiteur de Kunitz. Il n'a pas été noté d'anomalie biologique dans le dernier cas.

. 4 cas dans la série C, dont un Fallot sans troubles biologiques 1 CAV, ayant un taux de prothrombine à 29 % ne remontant qu'à 39 % à la 2ème heure et des facteurs V et VII restant inférieurs à 40 % au 2ème prélèvement ; 1 VD à double issue et 1 CIA + IHP sans anomalie notable.

De ces différents cas, il ressort que :

1°) les hémorragies compliquent très fréquemment les tétralogies de Fallot, en partie avec polyglobulie, celle-ci s'accompagnant d'anomalies biologiques, même après correction de la polyglobulie.

2°) les hémorragies sont rarement liées à des manifestations fibrinolytiques, du moins biologiques.

3°) Le plus souvent elles s'accompagnent d'un taux de prothrombine inférieur ou égal à 30 %, ou d'une fibrinémie au-dessous de 1,50 g/l ou d'une association des deux. La thrombopénie relative qui est habituelle venant aggraver les manifestations hémorragiques.

4°) enfin, elles surviennent quel que soit l'inhibiteur utilisé.

d) Des complications thrombotiques n'ont pas été constatées parmi ces 110 opérés. De même il n'a pas été noté d'obturation des drains par des caillots.

Sur 12 opérés décédés dans les 8 jours ayant suivi l'intervention, la vérification anatomique n'a permis de retrouver qu'un seul cas de thrombose. Il s'agissait d'une malade de 31 ans présentant

une IM sur hétérogrefe posée 8 mois auparavant et une I.T. opérée pour mise en place de 2 valves de Starr, mitrale et tricuspideenne. Durée de la C.E.C. : 130 minutes. La malade reçoit de l'A.M.C.H.A à la dose de 0,20g/10 kg, en deux fois : la moitié avant la C.E.C., le reste immédiatement après la fin de celle-ci. Suites opératoires immédiates simples, en particulier pas de problème d'hémostase. Pas de saignement important en réanimation (300 ml en 24 heures). Mais la malade entre en défaillance cardiaque progressive. Mort au 5ème jour. A l'autopsie : thrombose massive des 2 valves.

Il est bien difficile de rendre l'emploi des inhibiteurs de la fibrinolyse responsable de cette thrombose, et il est impossible de la rattacher à l'utilisation de l'A.M.C.H.A. car une telle complication se voit également avec l'E.A.C.A.

En ce qui concerne les autres décès, il n'a été découvert lors de la vérification aucune thrombose intra-cavitaire, pulmonaire ou coronarienne. Les causes sont diverses :

- . 2 hémorragies digestives et 1 hémorragie digestive et trachéale.
- . 1 état septicémique
- . 2 tendances permanentes au collapsus.
- . 1 défaillance cardiaque irréductible chez un sujet ayant une hypertension pulmonaire sévère.
- . 3 arrêts cardiaques après fibrillation auriculaire.
- . Une mort subite mal expliquée.

DISCUSSION

A) Afin de comparer le pouvoir inhibiteur des 2 anti-fibrinolytiques qui font l'objet de cette étude, l'action éventuelle de différents paramètres pouvant modifier la coagulation sanguine doit être discutée.

Les interventions sous C.E.C. produisent des désordres de l'hémostase et de la coagulation actuellement bien connus : activité fibrinolytique exagérée, chute importante des facteurs de coagulation, en particulier fibrinogène, plaquettes, accélélerine, facteur anti-hémophilique A. Ces mêmes anomalies ont été retrouvées au cours de cette étude et il paraîtrait intéressant d'essayer d'établir des corrélations entre ces troubles de l'hémostase d'une part et d'autre part l'appareillage utilisé, la durée de la C.E.C. le type de cardiopathie et l'hémolyse rencontrée parfois.

- Effet de l'appareillage

Il s'avère pratiquement impossible de dissocier les effets liés au type d'appareil (Kay-Cross ou Rygg) des effets dus à la durée de la perfusion et à l'hémodilution. En effet, les C.E.C. les plus longues ont toujours été réalisées avec le Kay-Cross et l'hémodilution a été plus importante dans les sacs plastiques Rygg.

Néanmoins, l'oxygénation du sang par bullage est plus traumatisante et accroît l'hémolyse.

- Effet de la durée de la perfusion

La moyenne du saignement post-opératoire pour les 24 C.E.C. dépassant 100 minutes s'établit dans cette étude à 417 ml/m² de surface corporelle, alors que celle des 36 C.E.C. d'une durée inférieure à 60 minutes est de 208 ml/m². Une relation semblerait donc exister entre la durée de la C.E.C. et les problèmes d'hémostase. Bentall, en 1964 avait constaté également une augmentation du saignement post-opératoire lorsque la durée du By-pass dépassait

90 minutes et invoquait une agrégation intra-vasculaire par occlusion de petits vaisseaux dans les longues perfusions.

- Le rôle du type de cardiopathie dans la survenue des hémorragies paraît attesté par la fréquence de la tétralogie de Fallot cyanogène parmi les opérés qui ont présenté un saignement anormal (6 cas parmi les 13 sujets de cette série qui ont eu des complications hémorragiques). Cette constatation rejoint celle de Bentall - (1964), Craddock (1968) et Sama a (1968). Les troubles sont liés en partie u déficit pré-opératoire en facteurs de la coagulation et à l'activité fibrinolytique accrue.
- Le rôle de l'hémolyse a été bien mis en évidence par l'injection d'érythrocytes autologues hémolysés chez les chiens (Rabiner, 1968). L'hypercoagulabilité qui en résulte est fréquemment suivie d'une coagulation intra-vasculaire avec chute du fibri-nogène, de l'accélérine et du facteur VIII.

Dans cette série de 110 opérés, une hémolyse a été constatée chez 3 malades présentant un saignement anormal. Il semble donc exister une relation entre l'hémolyse et les hémorragies post-opératoires.

B) Activité comparative des 2 inhibiteurs étudiés

Il n'a pas paru souhaitable, chez des sujets soumis à une intervention cardiaque sous C.E.C., d'étudier l'action préventive de l'A.M.C.H.A. et de l'E.A.C.A. comparativement à une série de sujets non traités par les antifibrinolytiques. En effet, d'une part on connaît la fréquence d'une activité fibrinolytique exagérée après C.E.C., d'autre part l'injection systématique d'inhibiteurs de la fibrinolyse à l'arrêt de la C.E.C. a limité considérablement les pertes sanguines post-opératoires (Samama, 1968). Enfin, selon de Nicola, les agents anti-fibrinolytiques ont une action bénéfique dans les diathèses hémorragiques dues à une coagulabilité réduite, en normalisant l'équilibre hémostatique par réduction de l'activité fibrinolytique.

L'administration des inhibiteurs de la fibrinolyse a donc été systématique et c'est la comparaison des résultats biologiques et cliniques qui a permis de préciser le mode d'action, l'activité et la toxicité des 2 drogues employées.

a) Mode d'action :

L'expérimentation in vitro n'a pas paru nécessaire car elle a été effectuée par de nombreux auteurs. En effet, l'E.A.C.A. est connu depuis longtemps comme un faible inhibiteur de la plasmine (Alkjaersig et Coll. 1959) et un bon inhibiteur de l'activation du plasminogène. De nombreux auteurs ont constaté une activité du même type pour l'A.M.C.H.A., in vitro, dans des systèmes plasmatiques activés par l'urokinase ou la streptikine (Okamoto 1962, Dubber et Coll. 1964, Melander et Coll. 1964, Anderson et Coll. 1965, Fischer 1966, Maki et Coll. 1966). Son activité in vitro a été trouvée par la majorité des auteurs 6 à 10 fois plus grande que celle de l'E.A.C.A.

b) Activité in vivo :

Pour Anderson l'A.M.C.H.A. est 7 fois plus actif que l'E.A.C.A. et cela a été confirmé par Markwardt (1966). Au cours de notre étude, les résultats obtenus avec l'A.M.C.H.A. aux doses de 0,10g/10 kg et de 0,20g/10 kg sont en accord avec ces travaux. Les tests biologiques, qu'il s'agisse de tests de dépistage de la fibrinolyse ou des dosages des principaux facteurs de coagulation, sont semblables dans les 3 séries. Les pertes de sang post-opératoires sont à peu près identiques chez les opérés ayant reçu l'E.A.C.A. ou l'A.M.C.H.A. Par contre, il semble qu'une hémostase correcte ait été plus difficilement obtenue dans les suites immédiates des C.E.C. chez les sujets ayant reçu 0,10 g d'A.M.C.H.A. pour 10 kg de poids corporel. Cette constatation incite à conclure que cette dose est insuffisante.

c) Les effets toxiques de ces 2 antifibrinolytiques ont été nuls chez les 110 opérés. D'ailleurs les travaux de Melander et Coll. (1965)

ont montré que la toxicité de l'A.M.C.H.A. est très faible et d'après Anderson - (1965) les effets secondaires de cet inhibiteur sont inférieurs à ceux de l'E.A.C.A.

CONCLUSION

L'étude comparative de 2 antifibrinolytiques a été faite chez 110 malades atteints de cardiopathies et opérés sous C.E.C. Il s'agit de l'E.A.C.A. utilisé à la dose de 1g/10 kg de poids corporel et de l'A.M.C.H.A. employé respectivement à la dose de 0,10g/10 kg et à celle de 0,20g/10 kg. Dans la majorité des cas l'inhibiteur a été administré immédiatement à l'arrêt de la perfusion extra-corporelle, en injection intra-veineuse avant l'administration de la protamine.

Deux bilans post-opératoires ont été effectués 10 minutes après la fin de la neutralisation de l'héparine et 1h 30 plus tard. La recherche d'une activité fibrinolytique exagérée est effectuée, ainsi que le dosage des principaux facteurs de la coagulation constamment abaissés au décours des C.E.C. : les facteurs prothrombiniques, fibrinogène, plaquettes.

Une activité fibrinolytique anormale est fréquemment retrouvée au moment du premier prélèvement, comme en témoigne le temps de lyse des Euglobulines inférieur à 30 minutes dans 9 cas. Le test de Von KAULLA n'est pas corrigé immédiatement après l'injection de l'inhibiteur, car celui-ci est éliminé avec le surnageant lors de la réalisation du test.

Toutefois, on ne retrouve pas l'aggravation de la tendance lytique après protaminisation constatée avant l'emploi systématique des anti-fibrinolytiques. D'autre part, la disparition constante de la lyse du caillot de sang total in vitro prouve l'efficacité de ces drogues sur le plan biologique qu'il s'agisse de l'E.A.C.A. ou de l'A.M.C.H.A.

Par ailleurs, la baisse des facteurs prothrombiniques, du fibrinogène et des plaquettes est sensiblement équivalente chez les malades traités avec l'E.A.C.A. ou avec l'A.M.C.H.A. aux doses utilisées.

La moyenne de ces différents facteurs s'établit dans les 3 séries respectives : 10' après protaminisation

- Malades traités par l'E.A.C.A. : prothrombine globale 42%
accélélerine 44%, fibrinogène 1,77 g %, plaquettes 121.000/mm³
- Malades traités par l'A.M.C.H.A. (0,10g/10 kg) :
prothrombine globale 41 %, accélélerine 48 %, fibrinogène 1,93%
plaquettes 123.600/mm³
- Malades traités par l'A.M.C.H.A. (0,20g/10kg)
prothrombine globale 45 %, accélélerine 41 %, fibrinogène 1,99g%
plaquettes 119.400/mm³

En conclusion, sur le plan biologique, l'A.M.C.H.A. à la dose de 0,10g/10kg de poids corporel paraît posséder une activité équivalente à celle de l'E.A.C.A.

Sur le plan clinique, les saignements précoces lors de la fermeture du thorax ont paru plus fréquents chez les opérés ayant reçu l'A.M.C.H.A. à raison de 0,10 g/10 kg qu'une dose d'E.A.C.A. de 1 g/10 kg de poids corporel. Chez les sujets de la première catégorie il a été plus souvent nécessaire de faire appel pour les difficultés d'hémostase à l'injection d'inhibiteur de Kunitz (3 fois) de P.P.S.B. (4 fois), et de fibrinogène (1 fois). Par contre les pertes de sang post-opératoires pendant les premières 24 heures sont identiques dans les 3 cas.

Au total, pour obtenir une efficacité clinique équivalente à celle de l'E.A.C.A., il semble préférable d'utiliser l'A.M.C.H.A. à la dose de 0,20g/10 kg de poids corporel.

Enfin, la tolérance clinique de l'A.M.C.H.A. a été bonne : il n'a été noté aucun incident, en particulier ni chute tensionnelle, ni phénomène de type allergique au cours de l'injection des produits.

Vu, le Président de Thèse

Professeur Ch. DUBOST

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1. ALKJAERSIG N., FLETCHER A.P., SHERRY S.

Pathogenesis of the coagulation defect developing during pathological plasma proteolysis ("fibrinolytic states"). The significance, mechanism and consequences of defective fibrin polymerisation.

J. CLIN. Invest. 1962, 41, 917.

2. ANDERSSON L., NILSSON I.M., NILEHN J.E., HEDNER U.,
GRANDSTRAND B., MELANDER B.

Experimental and clinical studies on A.M.C.H.A., the antifibrinolytically active isomer of para-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid. Scand. J. Haemat. 1965, 2, 230.

3. BENTALL H.H., SMITH B., ALOMERI M., MELROSE D.G., ALLWORK S.

Blood-loss after cardio-pulmonary by-pass.

The Lanc. 1964, 8, 277.

4. BENTALL H.H., ALLWORK S.P.

Fibrinolysis and bleeding in open-heart surgery.

The Lanc. 1968, 7532, 4.

5. BLOMBÄCK M., NOREN I., SENNING A.

Coagulation disturbances during extracorporeal circulation and the post-operative period.

Acta Chir. Scand. 1964, 127, 433.

6. CLIFTON E.E., GROSSI C., SIEGEL M.
Hemorrhage during and after operation secondary to changes in the clotting mechanism : physiology and methods of control.
Surg. 1956, 40, 37.
7. CORNU P. MATHEY J. HAZAN E. et JAURE GUIBERRY Cl.
Modifications biologiques au cours des circulations extra-corporelles. N.R.F.H. 1968, 8, 92.
8. CRADDOCK D.R., LOGAN A., and FADALL A.
Reoperation for haemorrhage following cardio-pulmonary by-pass.
Brit. J. Surg. 1968, 55, 17.
9. DUBBER A.H.C., Mc NICOL G.P. and DOUGLAS A.S.
Amino Methyl Cyclohexane Carboxyle Acid (A.M.C.H.A.) A new synthetis fibrinolytic inhibitor.
Brit. J. Haemat. 1965, 2, 237.
10. FANTL P., WARD H.A.
Blood coagulation problems in open-heart surgery.
Thor. 1960, 15, 292.
11. FISCHER Von M.
Vergleichende Untersuchungen der Fibrinolyseinhibitoren A.M.C.H.A E.A.C.A. und P.A.M.B.A.
Wien, Z. Inn. Med. Greuzg. 1966, 47, 143.
12. FRICK P.G., BRÖGLI H.
The mechanism of heparin rebound after extra-corporel circulation for open cardiac surgery.
Surg. 1966, 59, 721.
13. GANS H., KRIVIT W.
Problems in hemostasis during and after open-heart surgery.
J.A.M.A., 1962, 179, 145.

14. GORMSEN J. and LAURSEN B.
Fibrinogen break-down products and clotting parameters.
Thr. Diath. Haem. 1967, 3/4, 467.
15. HENNETIER G.
La fibrinolyse en chirurgie.
Rev. Sc. Méd. 1964, 156, 27.
16. JAULMES B., TERRIER E., SPROVIERI L., CARIGNANI G., PRIGENT C.
et DUBOST Ch.
Problèmes transfusionnels posés par la circulation extra-
corporelle.
Préparation du sang et contrôle de la coagulation.
Proc. 9th Congr. int. Soc. Blood Transf., Mexico 1962, 118.
17. KÜCHEL O., HORKY K., PAZOUREK M., GREGOROVA I.
Some properties of the antifibrinolytically active isomer of
amino-methylcyclohexane carboxylic acid.
The Lanc. 1964, 19, 1317.
18. MAKI M. and BELLER F.K.
Comparative studies of fibrinolytic inhibitors in vitro.
Thromb. Diath. Haemat. 1966, 16, 668.
19. MARKWARDT F., KLOCKING H.P. und LANDMANN H.
Vergleichende Untersuchungen über Antifibrinolytika.
Thromb. Diath. Haemorrh. 1966, 15, 561.
20. Mc NICOL G.P., DOUGLAS A.S.
Epsilon-aminocaproic acid and other inhibitors of fibrinolysis.
Brit. Med. Bull. 1964, 20, 233.
21. Mc NICOL G.P. and DOUGLAS A.S.
Acute fibrinolytic states in surgery.
Proceed. Roy. Soc. Med. 1965, 58, 259.

22. MELANDER B., GLINIECKI G., GRANSTRAND B. and HANSHO G.
Experimental studies on the antifibrinolytic activity of
A.M.C.H.A. Xth Congr. Intern. Soc. Haemat. 1964.
23. MELANDER B., GLINIECKI G., GRANSTRAND B. and HANSHOFF G.
Biochemistry and toxicology of Amikapron ; the antifibrinoly-
tically active isomer of A.M.C.H.A (A comparative study with
epsilon-aminocaproic acid).
Act. pharmacol. et Toxicol. 1965, 22, 340.
24. NAEYE R.L.
Thrombotic state after a hemorrhagic diathesis, a possible
complication of therapy with Epsilon-Aminocaproic Acid.
Blood 1962, 19, 694.
25. NICOLA de P.
Les agents antifibrinolytiques.
Hémost. 1966, 6, 97.
26. OKAMOTO S. and OKAMOTO U.
A new antifibrinolytic substance and its effects on blood
of animals. XXIIth Intern. Congr. of Physic. Sc. 1962, 10.
27. OKAMOTO S., SATO S., TAKADA Y. and OKAMOTO U.
An active sterec-isomer (trans-form) of A.M.C.H.A. and its
antifibrinolytic (antiplasminic) action in vitro and in vivo.
Keio J. Med. Jap. 1964, 13, 177.
28. O'NEILL J.A., ENDE N., COLLINS I.S., COLLINS H.A.
A quantitative determination of perfusion fibrinolysis.
Surg. 1966, 60, 809.
29. PHILLIPS L.L., MALM J.R. DETERLING R.A.
Coagulation defects following extracorporeal circulation.
Ann. Surg. 1963, 157, 317.

30. RABINER S.F., FRIEDMAN L.H.

The role of intravascular haemolysis and the reticulo-endothelial system in the production of a hypercoagulable state.

Brit. J. Haemat. 1968, 14, 105.

31. SAMAMA M., BINET J.P., YVER J., WEISS M.

Coagulopathie de consommation et chirurgie à coeur ouvert.

Coag. 1968, 1, 17.

32. TERRIER E., PRIGENT C. et JAULMES B.

Dépistage et fréquence de la fibrinolyse en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle.

Anest., Analg. et Réan. 1963, 20, 329.

33. THURNHERR N.

Blood coagulation studies and extracorporeal circulation in man.

Thromb. Diath. Haemor. 1967, 18, 634.

34. VRIES de S.I., CREVELD van S., MULLER E., WETTERMARK M.

Studies on the coagulation of the blood in patients treated with extra-corporeal circulation.

Thromb. Diath. Haem. 1961, 5, 426.

35. WEISS M.

Etude expérimentale des vitesses de disparition de l'héparine plasmatique après une injection intra-veineuse.

Hémost. 1966, 6, 149.
